

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 20 102 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 20 102.8
㉑ Anmeldetag: 9. 6. 94
㉒ Offenlegungstag: 14. 12. 95

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/385

A 61 K 31/095
A 61 K 31/21
A 61 K 31/275
A 61 K 31/455
A 61 K 31/55
A 61 K 31/40
A 61 K 31/405
A 61 K 31/135
// (A 61 K 31/385,
31:21) A 61 K 31:275,
31:455, 31:55, 31:40,
31:405, 31:135

DE 44 20 102 A 1

㉗ Anmelder:
Asta Medica AG, 01277 Dresden, DE

㉘ Erfinder:
Weischer, Carl, Dr., 53115 Bonn, DE; Ulrich, Heinz,
Dr., 63843 Niedernberg, DE; Conrad, Frank, Dr.,
65933 Frankfurt, DE; Schmidt, Karlheinz, Prof. Dr.
Dr., 72810 Gomaringen, DE

⑤4 Arzneimittelkombinationen aus alpha-Liponsäure und herz-kreislaufaktiven Substanzen

⑤7 Pharmazeutische Kombinationspräparate, bestehend aus alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure, Metaboliten der alpha-Liponsäure, wie 6,8-Bisnortetraliponsäure, Tetranorliponsäure, optische R- und S-Enantiomeren der alpha-Liponsäure in oxidierter und reduzierter Form und mindestens einem organischen Nitrat, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin und deren pharmazeutisch verwendbare Salze, deren Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

DE 44 20 102 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 95 508 050/179

19/36

Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate bestehend aus alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure und deren oxidierten oder reduzierten R- oder S-Enantiomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure und mindestens einem organischen Nitrat, Calcium-Antagonisten oder ACE-Hemmer.

Alpha-Liponsäure ist chemisch gesehen 1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure.

Sie ist in Form des R-Enantiomeren in Pflanzen und Tieren weit verbreitet und wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Weiterhin weist das alpha-Liponsäure-Racemat antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive, neuroprotektive antiallergische und antitumor Eigenschaften auf (siehe DE 40 35 442 A1).

Die reinen optischen Enantiomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) weisen im Gegensatz zu dem Racemat spezielle Wirkungen auf.

Es ist bekannt, daß das R-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam ist. Die antiphlogistische Wirkung des R-Enantiomeren ist beispielsweise um Faktor 10 stärker als diejenige des Racemats.

Die antinociceptive (analgetische) Wirkung des S-Enantiomeren ist beispielsweise um Faktor bis 6 stärker als diejenige des Racemats. Die Enantiomeren stellen daher im Vergleich zu dem Racemat sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar (siehe DE 40 35 442 A1).

Die therapeutisch wichtigen organischen Nitrate sind Ester der salpetrigen und der Salpetersäure, wie Amylnitrit, Nitroglycerin, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat. Die Grundwirkung der Nitrite und organischen Organisches Nitrate ist die Relaxation der glatten Muskulatur (Wirkmechanismus der Organisches Nitrate siehe Forth, Henschler, Rummel in: Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 5. Auflage 1990, Seiten 268ff).

Es ist bekannt, daß

- die Wirkung der Nitrite und Organisches Nitrate auf die glatte Muskulatur an das Vorhandensein von SH-Gruppen gebunden ist
- die S-Nitrosothiole eine Relaxation der Koronargefäßstreifen bewirken
- die Instabilität der S-Nitrosothiole in ihrem zeitlichen Verlauf der Wirkungsdauer der organisches Nitrate bei i. v. Verabreichung entspricht und
- bei einer Dauertherapie es zur sogenannten Nitratintoleranz kommt, vor allem bei Retard-Präparaten in höherer Dosierung und bei transdermalen Darreichungsformen mit persistierenden hohen Organisches Nitratblutspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit trotz gleichbleibender Dosierung beobachtet.

Calcium-Antagonisten als Kombinationspartner sind Verapamil, Nifedipin, Nimodipin, Felodipin, Isradipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Nivaldipin und Diltiazem. Eine Verwendung des Calcium-Antagonisten Nimodipin zur Bekämpfung von Schädigungen peripherer Nerven, die durch Diabetes verursacht sind, wurde unter DE 41 25 116 A1 bereits beschrieben.

Als weiteren Kombinationspartner können ACE-Hemmer vom Typ des Captopril, Lisinopril, Perindopril-tert-Butylamin, Ramipril und Enalaprilhydrogenmaleat eingesetzt werden.

ACE-Hemmer sind Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, das sind Verbindungen, deren Wirkung auf die Verhinderung der Spaltung einer Peptidbindung des Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II beruht.

Dadurch wird eine Abnahme des systemischen Widerstandes und eine Zunahme des Herzzeitvolumens und eine Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes verursacht.

Als weiterer Kombinationspartner kann Oxyfedrin eingesetzt werden. Oxyfedrin ist ein Aminoketon aus der Phenyläthylamin-Reihe (Oxyfedrin = L-3-(β -Hydroxy-alpha-methylphenäthylamino)-3'-methoxy-propionphenon-Hydrochlorid). Die kardio-energetische Koronarwirkung von Oxyfedrin besteht in einer Verbesserung der Koronar- und Myokarddurchblutung und einer Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens, wobei die herzdynamischen Veränderungen in jeder Phase mit einer optimalen Energiebereitstellung und -verwertung korreliert sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Kombinationspräparate mit synergistischer Wirkung zur verbesserten Behandlung von insbesondere Herz-Kreislaufkrankungen sowie diabetisch bedingter Erkrankungen zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird das dadurch erreicht, daß man pharmazeutische Kombinationspräparate, bestehend aus alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure und deren oxidierten oder reduzierten R- oder S-Enantiomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure, wie 6,8-Bisnorliponsäure, Tetranorliponsäure (Wirkstoff A) und mindestens einem organischen Nitrat, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin einsetzt.

Als organische Nitrate können zum Beispiel Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat verwendet werden.

Als Calcium-Antagonisten sind Verapamil, Nifedipin, Nimodipin, Felodipin, Isradipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Nivaldipin und Diltiazem geeignet.

Als ACE-Hemmer können solche vom Typ des Captopril, Lisinopril, Perindopril-tert-Butylamin, Ramipril und Enalaprilhydrogenmaleat eingesetzt werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß in der Kombination von beispielsweise Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat mit den reinen optischen Enantiomeren der alpha-Liponsäure im Gegensatz zu dem Racemat der alpha-Liponsäure alleine stärkere Wirkungen auftreten.

Die Kombination von Isosorbitdi-Nitrat mit dem S-Enantiomer der alpha-Liponsäure zeigt gefäßrelaxierende Wirkung und das R-Enantiomer in Kombination mit Glyceroltri-Nitrat antiischämische Wirkung, wobei ebenfalls überraschend die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit 5-Isosorbitmononitrat stärker ist als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure ist. Die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Isosorbitdi-Nitrat ist ebenfalls stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure. Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit organischen Nitraten wie z. B. Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmononitrat stellen daher im Vergleich zu dem Racemat der alpha-Liponsäure sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Es wurde weiter überraschend gefunden, daß in der Kombination der Wirkstoffe des Anspruchs 3 wie beispielsweise den Nitraten wie z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbitdinitrat oder 5-Isosorbitmononitrat mit den reinen optischen Isomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) im Gegensatz zu den organischen Nitraten alleine überraschend in der Kombination mit beispielsweise dem Nitrat Isosorbitdinitrat mit dem R-Enantiomer gefäßrelaxierende Wirkung und das R-Enantiomer in Kombination mit dem Nitrat Glyceroltrinitrat antiischämisch wirksam ist, wobei ebenfalls überraschend die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Nitrat wie z. B. 5-Isosorbitmononitrat beispielsweise stärker ist als diejenige des jeweiligen organischen Nitrats alleine. Die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Nitrat wie Isosorbitdinitrat ist beispielsweise stärker als diejenige des Isosorbitdinitrat. Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit Nitraten wie z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbitdinitrat oder 5-Isosorbitmononitrat stellen daher im Vergleich zu den organischen Nitraten des Anspruch 3 sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen mit den organischen Nitraten wie z. B. Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat und den optischen Enantiomeren der alpha-Liponsäure zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute koronarrelaxierende, antiischämische, herzinsuffizienztherapeutische oder antiorganisches Nitratoleranz-Wirkung:

Zur Testung der vorbeugenden oder therapeutischen Wirkung:

- 1) in vitro: isolierte Meerschweinchen-Kaninchenaorta oder isolierter rechter oder linker Meerschweinchenvorhof
- 2) in vivo: Hund, Hausschwein, Modell Koronarstenose mittels Ballonkathetermethode mit anschließender histologischer Untersuchung auf Reduzierung der Infarktgröße bzw. Auftreten von Infarkten.

Die pharmazeutischen Kombinationspräparate bestehend aus den Wirkstoffen A und einem organischen Nitrat enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 1,2 g als Einzeldosis, vorzugsweise 2 mg bis 800 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure in Kombination mit vorzugsweise 0,1—40 mg organischem Nitrat, wie z. B. Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat.

Die erreichten Wirkspiegel/kg Körpergewicht sollen für die R- oder S-alpha-Liponsäure in der erfindungsgemäßen Kombination zwischen 1,5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 4 und 100 mg und für die organischen Nitrate wie z. B. Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat zwischen 0,1—40 mg, vorzugsweise 0,8—20 mg liegen.

Es wurde ebenfalls überraschend gefunden, daß in der Kombination der Calcium-Antagonisten, z. B. Verapamil, mit den reinen optischen Enantiomeren der alpha-Liponsäure im Gegensatz zu dem Racemat der alpha-Liponsäure alleine stärkere Wirkungen auftreten. Die Kombination mit beispielsweise dem Calcium-Antagonisten Verapamil mit dem R-Enantiomere zeigt antidiabetisch d. h. blutzuckersenkende Wirkung und das R-Enantiomer in Kombination mit Calcium-Antagonisten Nimodipin neurozytoprotektive Wirkung. Die neuroprotektive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Calcium-Antagonisten Nimodipin ist beispielsweise stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure. Die antihypertensive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Calcium-Antagonisten Nimodipin oder Nifedipin ist ebenfalls stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure.

Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit Nifedipin stellen daher im Vergleich zu dem Racemat der alpha-Liponsäure sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Es wurde überraschend gefunden, daß in der Kombination der Wirkstoffe des Anspruchs 4 wie beispielsweise dem Calciumantagonisten Verapamil mit dem reinen optischen R-Isomeren der alpha-Liponsäure im Gegensatz zu dem Verapamil alleine überraschend in der Kombination stärker antidiabetisch d. h. blutzuckersenkend und das R-Enantiomer in Kombination mit dem Calciumantagonisten Nimodipin stärker neuro-zytoprotektiv als Nimodipin alleine ist.

Die antihypertensive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Calciumantagonisten Nifedipin beispielsweise stärker als diejenige des Nifedipin alleine. Die Enantiomeren in Kombination mit den Calciumantagonisten vom Typ des Verapamil, Nifedipin, Nimodipin, Felodipin, Isradipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin und Diltiazem stellen daher im Vergleich zu den Calciumantagonisten des Anspruch 4 alleine sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Kombinationen der Wirkstoffe A mit mindestens einem Calcium-Antagonisten enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 3 g als Einzeldosis, vorzugsweise 2 mg bis 1,2 g R- bzw. S-alpha-Liponsäure in Kombination mit 1 bis 120 mg eines Calcium-Antagonisten.

Die erreichten Wirkspiegel/1kg Körpergewicht sollen für die R- oder S-alpha-Liponsäure in der erfindungsgemäßen Kombination zwischen 1,5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 4 und 100 mg und für den Calcium-Antagonisten zwischen 1—120, vorzugsweise zwischen 5—90 mg liegen.

Weiterhin wurde überraschend gefunden, daß in der Kombination mit ACE-Hemmern, wie Captopril, mit dem reinen optischen R-Enantiomeren der alpha-Liponsäure im Gegensatz zu dem Racemat der alpha-Liponsäure

alleine stärkere blutdrucksenkend und mit dem R-Enantiomer in Kombination mit ACE-Hemmer Enalaprilhydrogenmaleat stärkere kardio-zytoprotektive Wirkungen auftreten. Die kardio-zytoprotektive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit ACE-Hemmer Enalaprilhydrogenmaleat ist beispielsweise stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure.

Die antihypertensive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit dem ACE-Hemmer Ramipril ist ebenfalls stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure.

Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit den ACE-Hemmern vom Typ des Captopril, Lisinopril, Perindopril-tert-Butylamin, Ramipril, Enalaprilhydrogenmaleat stellen daher im Vergleich zu dem Racemat der alpha-Liponsäure sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Es wurde überraschend gefunden, daß in der Kombination der Wirkstoffe des Anspruchs 5 wie beispielsweise den ACE-Hemmern wie z. B. Captopril, Ramipril, Lisinopril und Enalaprilhydrogenmaleat mit den reinen optischen Isomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) im Gegensatz zu den organischen ACE-Hemmern alleine überraschend in der Kombination mit beispielsweise dem ACE-Hemmer Captopril mit dem R-Enantiomer gefäßrelaxierende Wirkung und das R-Enantiomer in Kombination mit dem Nitrat Glyceroltrinitrat kardiozytoprotektiv wirksam ist, wobei ebenfalls überraschend die kardiozytoprotektive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit ACE-Hemmer wie z. B. Captopril beispielsweise stärker ist als diejenige des Captoprils alleine. Die kardiozytoprotektive Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit ACE-Hemmer wie beispielsweise Captopril ist beispielsweise stärker als diejenige des Captopril alleine. Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit ACE-Hemmern wie z. B. Captopril, Ramipril, Lisinopril und Enalaprilhydrogenmaleat stellen daher im Vergleich zu den ACE-Hemmern des Anspruchs 5 sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

Die Wirkungen der erfindungsgemäßen Kombinationen mit ACE-Hemmern wurden an folgenden Versuchsmodellen untersucht:

1) in vitro: isolierte Meerschweinchen- oder Kaninchenaorta oder isolierter rechter oder linker Meerschweinchenvorhof

2) in vivo: Hund, Hausschwein, Modell Koronarstenose mittels Ballonkathetermethode mit anschließender histologischer Untersuchung auf Reduzierung der Infarktgröße bzw. Auftreten von Infarkten

3) Testmodell für kardio-zytoprotektive Wirkung

Beispielsweise zeigt das S-Enantiomer (S-alpha-Liponsäure) in Kombination mit ACE-Hemmer Captopril einen synergistischen prophylaktischen und therapeutischen Effekt der Kombination auf die gefäßrelaxierende Wirkung am Menschen und isolierten Meerschweinchenarterien, die derjenigen der alpha-Liponsäure alleine oder dem ACE-Hemmer alleine überlegen ist (perorale Applikation).

4) Prüfung auf antiarteriosklerotische Wirkung

Scalbert et al: Journal of Cardiovascular Pharmacology 18 (Suppl. 7) S25—S32 1991

5) Testmodell für die antihypertensive Wirkung

(Modell siehe auch: Nagano et al: Journal of Hypertension 1991, 9, 595—599)

Beispielsweise zeigt das S-Enantiomer in Kombination mit ACE-Hemmer Lisinopril einen synergistischen prophylaktischen und therapeutischen Effekt der Kombination auf die Hypertension spontan-hypertensiver Ratten, die derjenigen der alpha-Liponsäure (das heißt dem Racemat) oder dem ACE-Hemmer alleine überlegen ist (perorale Applikation). Ebenso ist eine antihypertensive Wirkung im Tierversuch sowohl für die oxidierten oder reduzierten R- und S-Form der alpha-Liponsäure in Kombination mit ACE-Hemmer Enalapril bereits ab einer Dosis von 20 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure in Kombination mit 10 mg/kg ACE-Hemmer per os vorhanden.

6) Testmodell für die antidiabetische Wirkung

Streptozotocin induzierter Diabetes an Ratten. Untersuchung auf Glukoseaufnahme in Muskeln nach Vorbehandlung der Ratten mit der Kombination

7) Prüfung auf akute Zelltoxizität an Mausfibroblasten L 929 o.a.

nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl., 1989, Seite 164—167.

8) Prüfung zum Einfluß einer Substanz auf Stoffwechselaktivität.

nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2. Aufl. 1989, Seite 167—168.

Die Kombinationen der Wirkstoffe A mit ACE-Hemmern zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute Wirkung auf die Stoffwechselaktivität:

— Ratten- oder Meerschweinchenarteria-Modell

— in vitro-Modell: Isolierte Aorten von Ratten oder Meerschweinchen mit prophylaktischer Gabe der Testsubstanzen

Methode siehe auch: Tian et al: European Journal of Pharmacology, 203, (1991) 71—77

9) Prüfung auf antiarteriosklerotische Wirkung

Scalbert et al: Journal of Cardiovascular Pharmacology 18 (Suppl.7) S25—S32 1991.

Die pharmazeutischen Kombinationspräparate bestehend aus dem Wirkstoff A und mindestens einem ACE-Hemmer enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 3 g als Einzeldosis, vorzugsweise 2 mg bis 1,2 g R-

beziehungsweise S-alpha-Liponsäure und beispielsweise 1 bis 18 mg Captopril.

Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden.

Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Tabletten, die zwischen 5 mg und 500 mg oder Lösungen, die zwischen 5 mg bis 0,2 g/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Es wurde weiterhin überraschend gefunden, daß in der Kombination Oxyfedrin mit den reinen optischen Isomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) im Gegensatz zu dem Racemat der alpha-Liponsäure alleine in der Kombination mit Oxyfedrin mit dem R-Enantiomer gefäßrelaxierende Wirkung und das R-Enantiomer in Kombination mit dem Oxyfedrin antiischämisch wirksam ist, wobei ebenfalls überraschend die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Oxyfedrin wie beispielsweise stärker ist als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure. Die antiischämische Wirkung des R-Enantiomeren in Kombination mit Oxyfedrin ist beispielsweise stärker als diejenige des Racemats der alpha-Liponsäure.

Die Enantiomeren der alpha-Liponsäure in Kombination mit Oxyfedrin stellen daher im Vergleich zu dem Racemat der alpha-Liponsäure sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar.

In wäßrigen Lösungen werden vorzugsweise die Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Salzbildnern verwendet.

Die Applikation der Kombinationspräparate bestehend aus dem Wirkstoff A und mindestens einem organischen Nitrat, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan. Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich insbesondere um sterile bzw. sterilisierte Erzeugnisse.

Die Verabreichung kann deshalb beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Aerosolen, Salben, Cremes, Pflaster oder in flüssiger Form erfolgen, wobei die Wirkstoffe gegebenenfalls mit bekannten Träger- und Hilfsstoffen kombiniert werden können, erfolgen.

Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische bzw. wäßrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen.

In wäßrigen Lösungen werden vorzugsweise die Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Salzbildnern verwendet.

Als Salzbildner kommen übliche Basen bzw. Kationen in Frage, die in der Salzform physiologisch verträglich sind. Beispiele hierfür sind Alkali- oder Erdalkalimetalle, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie Arginin und Lysin, Amine der Formel $N R_1 R_2 R_3$ worin die Reste R_1 , R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $C_1 - C_4$ -Alkyl oder $C_1 - C_4$ Oxyalkyl bedeuten wie Mono und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkylendiamine mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethylendiamin oder Hexamethylentetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Morpholin, N-Methylglucamin, Kreatin, Trometamol.

Tabelle 1

Beispiele für orale Dosen der Kombinationspräparate mit organischen Nitraten für die Therapie der Angina pectoris beim Menschen

5

10

15

20

25

30

35

40

Organisches Nitrat	Wirkstoff A	Tagesdosis des Organisches Nitrates	Tagesdosis des Wirkstoffes A	Einzel Dosen a) Organisches Nitrat b) Wirkstoff A	Applikationshäufigkeit
Glycerol-tri Nitrat	oxid/reduz. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	0,8 - 6,5 mg/d	300 - 1200 mg	a) 0,8 - 6,5 mg b) 100 - 400mg	1 - 3
Isosorbit-di-Nitrat	oxid/reduz. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	10-30 mg/d	300 - 1200 mg	a) 2,5 - 10 mg b) 100 - 400mg	1 - 3
Isosorbit-mono- Nitrat	oxid/reduz. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	20-80 mg/d	300 - 1200 mg	a) 10 - 40 mg b) 100 - 400mg	1 - 2

Die Einzeldosis des Wirkstoffes A in der Kombination mit organischen Nitraten kann für das R-Enantiomer der alpha-Liponsäure betragen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 5 — 300 mg, vorzugsweise 30 mg — 240 mg, insbesondere 30 mg — 150 mg.
b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 10 — 250 mg, vorzugsweise 20 mg — 150 mg, insbesondere 30 — 90 mg.

Die Dosen können 1- bis 4 mal, vorzugsweise 1- bis 2 mal täglich verabreicht werden. Die tägliche Dosis an R- bzw. S-alpha-Liponsäure in der Kombination mit Organischen Nitraten kann beim Menschen 2—40 mg/kg Gewicht betragen, wobei diese Dosis bis zu 4mal/Tag verabreicht wird.

Die Tagesdosis kann beispielsweise 100—600 mg betragen. Die Arzneimittel enthalten daher vorzugsweise 100—600 mg an R- bzw. S-alpha-Liponsäure in einer galenischen Formulierung, wobei eine solche Dosis vorzugsweise bis zu 3 mal verabreicht wird.

Die Einzeldosis an organisches Nitraten in den Kombinationspräparaten kann beispielsweise liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 5 mg — 40 mg, vorzugsweise 10 mg.
b) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen der Aerosole) zwischen 0,100 mg — 1,2 mg, vorzugsweise 0,41 mg — 1 mg.

Falls das organische Nitrat wie Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat beispielsweise in Kombination mit der R- bzw. S-alpha-Liponsäure in Form ihrer Salze verwendet wird, kann der Salzbildner auch im Überschuß eingesetzt werden, das heißt, in einer höheren Menge als äquimolar.

Tabelle 2

Beispiel für die orale Dosen der Kombinationspräparate mit Calcium-Antagonisten für die Therapie bei verschiedenen Indikationen beim Menschen

Substanz des Anspruchs 2	Substanz des Anspruchs 1	Tagesdosis der Substanz des Anspruchs 2	Tagesdosis der Substanz des Anspruchs 1	Einzel- dosen der Subst.d.a)A nspr.2 b)Anspr.1	Applika- tions- häufig- keit	Indikation
Nifedipin	oxid/reduz.R acemat oder R- oder S- Enantiomer d.alpha Lipon- säure	5 - 30 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 5-10 mg b) 100 mg - 400 mg	1 - 3	Angina pectoris, Hypertonie
Verapamil	oxid/reduz.R acemat oder R- oder S- Enantiomer d.alpha- Lipon- säure	40-360 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 40 mg - 120 mg b) 100 mg - 400 mg	1 - 3	Tachy-kardie, Vorhof- flimmern, ischämie- bedingte ventriku-läre Extrasys-tolen, nach Herzinfarkt, Koronar-insuf- fizienz
Nimodipin	oxid/reduzR acemat oder R- oder S- Enantiomer d. alpha- Lipon- säure	30 - 90mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 10 mg - 30 mg b) 100 mg - 400 mg	1 - 3	Neuro-pathien, zerebrale Neuro- pathien
Diltiazem	oxid/reduzR acemat oder R- oder S- Enantiomer d. alpha- Lipon- säure	60-180 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	20-60 mg. b) 100 mg - 400 mg	1 - 3	koronare Herzkrankheit, Koro-narspas- men, Vorhof- flimmern
Felodipin	oxid/reduzR acemat oder R- oder S- Enantiomer d. alpha- Lipon- säure	5 - 10 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a)5 mg - 10 mg b) 100 mg - 400 mg	1	Angina pectoris, Herzinfarkt Hypertonie, koronare Herzkrankheit,
Nisoldipin	Racemat oder R- oder S- Enantiomer d. alpha- Lipon- säure	5- 10mg/Tag	250 mg - 1,2 g	a)10 mg - 20 mg b) 60 mg - 400 mg	1 - 2	koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Angina pectoris

Die Einzeldosis an Wirkstoff A in der Kombination beispielsweise mit Calcium-Antagonisten Nimodipin kann liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 50 mg—3 g, vorzugsweise 100 mg—1,2 g, insbesondere 300—600 mg.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 50 mg—2 g, vorzugsweise 100 mg—3 g, insbesondere 300—600 mg.
- c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder Aerosole) zwischen 0,010 mg—1,2 g, vorzugsweise 0,020 mg—600 mg, insbesondere 0,5—300 mg.

Die Dosen können 1 bis 4 mal, vorzugsweise 1- bis 3 mal täglich oder aber als Dauerinfusion, beispielsweise mit Hilfe eines Infusoriats verabreicht werden.

Die tägliche Dosis an R- bzw. S-alpha-Liponsäure in der Kombination mit Nimodipin kann beim Menschen 2—40 mg pro kg Gewicht liegen, die Einzeldosis bei 1—10 mg pro kg Gewicht.

Vorzugsweise kann die Tagesdosis 100—600 mg betragen, die Arzneimittel enthalten daher 100—600 mg an R- bzw. S-alpha-Liponsäure in einer galenischen Formulierung, wobei eine solche Dosis vorzugsweise bis zu 4 mal verabreicht wird.

Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 5 mg bis 2 g des Wirkstoffes A oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 4 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 100 ml Inhalt mit 500 mg bis 6 g des Wirkstoffes A in Kombination mit 1 mg—20 mg eines Calcium-Antagonisten empfohlen werden.

Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis des Wirkstoffes A in Kombination mit einem Calcium-Antagonisten beispielsweise 200 mg; die maximale tägliche Dosis soll 1 g nicht überschreiten.

Die Einzeldosis eines Calcium-Antagonisten, wie Nimodipin, kann in der Kombination mit dem R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 30—90 mg, vorzugsweise 10 mg—80 mg, insbesondere 30 mg—60 mg.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (z. B. intravenös) je Stunde ca. 15 Mikrogramm/kg KG/Stunde.

Die tägliche orale Dosis an Calcium-Antagonisten Nimodipin in Kombination mit dem oxidierten oder reduzierten Razemat oder R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure kann beim Menschen bei 0,05—1,2 mg/kg KG liegen, die Einzeldosis von Nimodipin in dieser Kombination bei 0,005—0,04 mg pro kg/KG, wobei diese Dosis zweckmäßig bis zu 3 mal verabreicht wird pro Tag.

Für die Behandlung können z. B. für den Calcium-Antagonisten Nimodipin in der erfindungsgemäßen Kombination 3 mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 1 mg bis 30 mg Nimodipin oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 10 bis 50 ml Inhalt mit 0,10 mg bis 10 mg Nimodipin empfohlen werden.

Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise für Nimodipin in der Kombination 30 mg, die maximale tägliche Dosis soll jedoch 360 mg nicht überschreiten.

Bevorzugte Anwendungsformen der Kombinationspartner A mit Nimodipin sind zum Beispiel Tabletten, die zwischen 10 mg und 2 g oder Lösungen, die zwischen 10 mg bis 0,2 g/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 3

Beispiel für die Therapie mit oralen Dosen der Kombinationspräparate mit ACE-Hemmern bei verschiedenen Indikationen beim Menschen

ACE-Hemmer	Wirkstoff A	Tagesdosis an ACE-Hemmer	Tagesdosis an Wirkstoff A	Einzel-dosen a) ACE-Hemmer b) Wirkstoff A	Applika-tions-häufig-keit	Indikation
Captopril	oxid/redu. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	1 - 50 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 25-50 b) 100 - 400 mg	1 - 2	Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Nephropathie, Arteriosklerose, Hypertonie
Ramipril	oxid/redu. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	1 - 10 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 1 - 5 mg b) 100 - 400 mg	1 - 2	Hypertonie, Herzschwäche
Lisinopril	oxid/redu. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	1 - 20 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 1 - 12 mg b) 100 - 400 mg	1 - 3	Herzschwäche, Hypertonie
Enalaprilhydrogenmaleat	oxid/redu. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	1 - 20 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 2,5 - 20 mg b) 100 - 400 mg	1 - 2	Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Nephropathie, Arteriosklerose, Hypertonie
Perindopril-tert-Butylamin	oxid/redu. Racemat oder R- oder S-alpha-Liponsäure	1 - 8 mg/Tag	300 mg - 1,2 g	a) 1 - 4 mg b) 100 - 400 mg	1 - 2	Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Nephropathie, Arteriosklerose, Hypertonie

Die Einzeldosis des Wirkstoffes A in der Kombination beispielsweise mit dem ACE-Hemmer Captopril kann liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 50 mg—3 g, vorzugsweise 100 mg—1,2 g.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 50 mg—3 g, vorzugsweise 100 mg—2 g.

Beispielsweise kann die tägliche Dosis an R- oder S-alpha-Liponsäure in der Kombination mit Gaptopril beim Menschen 2—40 mg pro kg Gewicht liegen; die Einzeldosis zum Beispiel bei 1—10 mg pro kg Gewicht.

Die Tagesdosis kann 100—600 mg betragen, die Kombinationspräparate enthalten daher vorzugsweise 100—600 mg an R- oder S-alpha-Liponsäure in einer galenischen Formulierung, wobei eine solche Dosis vorzugsweise bis zu 4 mal verabreicht wird.

Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 2,5 mg bis 2 g des Wirkstoffes A oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 100 ml Inhalt mit 500 mg bis 6 g Wirksubstanz A in Kombination mit 1—20 mg eines ACE-Hemmers z. B. Lisinopril empfohlen werden.

Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanzen A in Kombination mit einem ACE-Hemmer beispielsweise 200 mg, die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 1,2 g nicht überschreiten.

Die Einzeldosis an einem ACE-Hemmer in der Kombination mit den Wirkstoffen A kann beispielsweise für den ACE-Hemmer Captopril bei oraler Arzneiform zwischen 1 mg—50 mg, vorzugsweise 2 mg—25 mg liegen.

Für die Behandlung können zum Beispiel in der Kombination 1—2 mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 0,5 mg bis 5 mg eines ACE-Hemmers z. B. Ramipril empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise für einen ACE-Hemmer Ramipril in der Kombination 1,5 mg; die maximale tägliche Dosis soll 10 mg Ramipril nicht überschreiten.

Die tägliche orale Dosis an ACE-Hemmer Ramipril kann in Kombination mit dem oxidierten oder reduzierten Racemat oder R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure beim Menschen zum Beispiel bei 1,25—10 mg/Tag liegen, die Einzeldosis des ACE-Hemmers Ramipril in der Kombination zum Beispiel bei 0,5—5 mg/Tag, wobei diese Dosis zweckmäßig bis zu 2 mal verabreicht pro Tag werden kann.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Kombination der Wirkstoffe A mit Oxyfedrin enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 1,2 g als Einzeldosis, vorzugsweise 2 mg bis 800 mg R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure beispielsweise in Kombination mit vorzugsweise 4—48 mg, insbesondere 8 bis 24 mg Oxyfedrin. Die erreichten Wirkspiegel/kg Körpergewicht sollen für die R- oder S-alpha-Liponsäure in der Kombination zwischen 1,5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 4 und 100 mg, besonders zwischen 8 und 70 mg/kg für die R- oder S-Form der alpha-Liponsäure und beispielsweise für Oxyfedrin beispielsweise zwischen 4—48 mg, vorzugsweise 8—24 mg, besonders zwischen 8—16 mg liegen. Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden.

Tabelle 4

Beispiel für die oralen Dosen für die Therapie der Angina pectoris beim Menschen

Substanz des Anspruchs 6	Substanz des Anspruchs 1	Tagesdosis der Substanz des Anspruchs 1	Tagesdosis der Substanz des Anspruchs 2	Einzel- dosen der Subst.d. a)Anspr.6 b)Anspr.1	Applika- tions- häufig- keit
Oxyfedrin	oxid/reduz. Racemat oder R- oder S- Enantiomer der alpha- Lipon- säure	4 -48mg/d	300 mg - 1,2 g	a) 4-24 mg b) 100 mg - 400 mg	1 - 3

Die Einzeldosis an Wirkstoff des Kombinationspartners nach Anspruch 1 in der Kombination mit Oxyfedrin kann für das R-Enantiomer der alpha-Liponsäure in dem Bereich liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 5—300 mg, vorzugsweise 30 mg—240 mg, insbesondere 30 mg—150 mg.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös) zwischen 10—250 mg, vorzugsweise 20—150 mg, insbesondere 30—90 mg.

Die Dosen gemäß a) bis c) können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 2mal täglich verabreicht werden.

Die Einzeldosis an Wirkstoff des Kombinationspartners nach Anspruch 6 in der Kombination beispielsweise mit Oxyfedrin kann beispielsweise liegen:

- a) bei oraler Arzneiform zwischen 4 mg—48 mg, vorzugsweise 8—24 mg.
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 4 mg—48 mg/d, vorzugsweise 0,3 mg/kg Körpergewicht/h mg/Stunde.

Beispielsweise kann die tägliche Dosis an R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure in der Kombination beispielsweise mit Oxyfedrin beim Menschen 4—48 mg liegen; die Einzeldosis zum Beispiel bei 4—24 mg, wobei diese Dosis zweckmäßig bis zu 3 mal verabreicht wird pro Tag.

Vorzugsweise kann beispielsweise die Tagesdosis 100—600 mg betragen. Die Arzneimittel enthalten daher vorzugsweise 100—600 mg an R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure in einer galenischen Formulierung, wobei eine solche Dosis vorzugsweise bis zu 3 mal verabreicht wird. Für die Behandlung können zum Beispiel 3

mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 5 mg bis 1,2 g wirksamer Substanz des Anspruchs 1 oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 100 ml Inhalt mit 250 mg bis 800 mg g Wirksubstanz des Anspruchs 1 in Kombination mit 0,1–10 mg/Stunde Wirksubstanz des Anspruchs 2 empfohlen werden.

Bei einem Erzeugnis für die getrennte Anwendung ist es auch möglich, daß beide Kombinationspartner nicht gleichzeitig verabreicht werden. In solchen Fällen kann zum Beispiel Oxyfedrin intravenös und R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure als Dauerinfusion gegeben werden.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Kombinationen des oben genannten Oxyfedrin mit dem R- oder der S-alpha-Liponsäure für

die vorbeugende Wirkung bei Angina pectoris kommt beispielsweise in Frage:

4–24 mg/Tag oral Oxyfedrin, in Kombination mit 1–100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure

die koronartherapeutische Wirkung kommt beispielsweise in Frage:

4–48 mg/Tag oral Oxyfedrin in Kombination mit 1–100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure

die antipektanginöse Wirkung kommt beispielsweise in Frage:

8–48 mg/Tag oral Oxyfedrin in Kombination mit 1–100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

Die Kombinationen mit Oxyfedrin und den optischen Isomere der alpha-Liponsäure zeigen beispielsweise an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute koronarrelaxierende, antischämische, Herzinsuffizienztherapeutische Wirkung:

Zur Testung der vorbeugenden oder therapeutischen Wirkung:

1) in vitro: isolierte Meerschweinchen-Kaninchenaorta oder isolierter rechter oder linker Meerschweinchenvorhof.

Zur Testung der vorbeugenden oder therapeutischen Wirkung:

2) in vivo: Hund, Hausschwein, Modell Koronarstenose mittels Ballonkathetermethode mit anschließender histologischer Untersuchung auf Reduzierung der Infarktgröße bzw. Auftreten von Infarkten.

Die Arzneimittel, die als Wirkstoffe Oxyfedrin in der Kombination mit der R-alpha-Liponsäure oder der S-alpha-Liponsäure enthalten, können zum Beispiel in Form von Aerosolen, Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Granulaten, Pellets, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Beispielsweise können die R-alpha-Liponsäure und die S-alpha-Liponsäure in der Kombination mit Oxyfedrin insbesondere auch in Form einer Lösung appliziert werden, beispielsweise peroral, topisch, parenteral (intravenös, intraartikulär, intramuskulär, subkutan), inhalativ, transdermal.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die optischen Isomere der alpha-Liponsäure und die in der Kombination enthaltenen Oxyfedrin vorzugsweise in Form eines Salzes eingesetzt.

Die vorstehend angegebenen Dosierungen beziehen sich stets auf Kombinationen mit Oxyfedrin mit z. B. den freien optischen Isomere der alpha-Liponsäure. Falls die optischen Isomere der alpha-Liponsäure in Form eines Salzes verwendet werden, sind die angegebenen Dosierungen/Dosierungsbereiche infolge des höheren Mol-Gewichtes entsprechend zu erhöhen.

In der erfindungsgemäßen Kombination aus dem Wirkstoff A und mindestens einem organischen Nitrat, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin können beide Komponenten als Gemisch vorliegen. Im allgemeinen liegen die Komponenten jedoch voneinander getrennt in einer galenischen Formulierung vor.

Beispielsweise eine Komponente als Tablette oder lackierte Tablette, die andere Komponente als Pulver, beide in einer Kapsel und umgekehrt eine Komponente in Form von Pflastern oder Aerosolen oder Pellets, die andere als Pulver, Dragee oder Tabelle und umgekehrt und wobei die beiden Formen zum Beispiel in einer Kapsel vorliegen; oder in Form von Mehrschichten- oder Manteltabletten.

Die erfindungsgemäße Kombination kann aber auch als ein Erzeugnis vorliegen, bei dem jeweils die beiden Einzelwirkstoffe in vollständig voneinander getrennten Formulierungen vorliegen, wobei insbesondere der Wirkstoff A aber auch beide Wirkstoffe in Ampullen und/oder Infusionsflaschen enthalten sind, so daß auch eine getrennte oder auch zeitlich abgestufte Verabreichung möglich ist.

Falls solche vollständig getrennten Formulierungen vorliegen, sind diese aufeinander abgestimmt und enthalten die jeweiligen Wirkstoffe in der Dosierungseinheit in denselben Mengen und entsprechenden Gewichtsverhältnissen, in denen sie in der kombinierten Mischung vorliegen können.

Bei einem Erzeugnis für die getrennte Anwendung ist es auch möglich, daß beide Kombinationspartner nicht gleichzeitig verabreicht werden. In solchen Fällen kann zum Beispiel ein organisches Nitrat intravenös und die R- bzw. S-alpha-Liponsäure als Dauerinfusion gegeben werden.

Als allgemeiner Dosisbereich für die organischen Nitrate, wie Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat mit dem Wirkstoff A, wie R- oder S-alpha-Liponsäure kommt in Frage für

die vorbeugende Wirkung bei Angina pectoris:

– 0,8–2,5 mg/Tag oral Glyceroltri-Nitrat, in Kombination mit 1–100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

die koronartherapeutische Wirkung:

— 2,5—40 mg/Tag oral Isosorbitdi-Nitrat in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure

die antipektanginöse Wirkung:

— 10—40 mg/Tag oral 5-Isosorbitmono-Nitrat in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Kombinationen der Calcium-Antagonisten mit R- oder S-alpha-Liponsäure für

die neuroprotektive Wirkung kommt in Frage:

30—90 mg/Tag oral Nimodipin in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

die antihypertensive Wirkung kommt in Frage:

40—360 mg/Tag oral Verapamil in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure

die koronatherapeutische Wirkung kommt in Frage:

60—180 mg/Tag oral Diltiazem in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure

die antipektanginöse Wirkung kommt in Frage:

5—15 mg/Tag oral Nifedipin in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

die antidiabetische Wirkung kommt in Frage:

40—240 mg/Tag oral Verapamil in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-Enantiomer der alpha-Liponsäure.

Beispielsweise beträgt die bevorzugte Tagesdosis in der Kombination sowohl für den Calcium-Antagonisten Nimodipin 90 mg oral und parenteral für Nimodipin 50 mg/Tag intravenös und für die R-alpha-Liponsäure als auch für die S-alpha-Liponsäure 80 mg für die parenterale Applikationsform und 200 mg für die orale Form.

Die Dosierungseinheit der Kombinationspräparate mit einem Calcium-Antagonisten, wie Nimodipin in Kombination mit den optischen Enantiomeren der alpha-Liponsäure oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben (jeweils R-Form oder S-Form) kann beispielsweise enthalten:

a) bei oralen Arzneiformen:

10 bis 1200 mg, vorzugsweise 20 bis 600 mg der optischen Enantiomere der alpha-Liponsäure in Kombination mit Nimodipin 0,1 bis 30 mg, vorzugsweise 2 bis 30 mg. Die Dosen können 1- bis 4 mal, vorzugsweise 1- bis 3 mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine Gesamtdosis der optischen Enantiomere der alpha-Liponsäure von 1200 mg und beispielsweise des Calcium-Antagonisten von 360 mg pro Tag nicht überschritten werden.

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder intraartikulär):

10 bis 600 mg, vorzugsweise 15 bis 500 mg der optischen Enantiomere der alpha-Liponsäure in der Kombination 1—50 mg/Tag intravenös, vorzugsweise 3—40 mg/Tag KG insbesondere 10—30 mg/Tag intravenös.

Die Dosen können beispielsweise 1 bis 4 mal, vorzugsweise 1 bis 3 mal täglich verabreicht werden.

Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2 bis 4 mal enthalten. Insbesondere enthalten:

— Tabletten oder Kapseln 20 bis 800 mg des Wirkstoffes A in Kombination mit beispielsweise einem Calcium-Antagonisten Nimodipin 1—30 mg,

— Pellets, Pulver oder Granulate 5 bis 600 mg des Wirkstoffes A in Kombination mit dem Calcium-Antagonisten Nimodipin 1—30 mg

— Suppositorien 20 bis 300 mg des Wirkstoffes A in Kombination mit beispielsweise 1—30 mg Nimodipin.

Falls der Calcium-Antagonist in Kombination mit der R- bzw. S-alpha-Liponsäure in Form seiner Salze verwendet wird, kann der Salzbildner auch im Überschuß eingesetzt werden, das heißt, in einer höheren Menge als äquimolar.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Kombinationen mit ACE-Hemmern mit dem R- oder der S-alpha-Liponsäure kommt für die

kardio-zytoprotektive Wirkung beispielsweise in Frage:

12,5—50 mg/Tag oral Captopril in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-alpha-Liponsäure

antihypertensive Wirkung beispielsweise in Frage:

1,25—10 mg/Tag oral ACE-Hemmer Ramipril in Kombination mit 1—100 mg/kg R- oder S-alpha-Liponsäure

Die Tagesdosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Kombinationen für die kardio-zytoprotektive beziehungsweise antihypertensive Wirkung bestehen zum Beispiel aus vorzugsweise 1—20 mg Lisinopril in Kombination mit 0,1 bis 600 mg, vorzugsweise 15 bis 400 mg R- oder S-Liponsäure.

Erfindungsgemäß kann eine Tagesdosis der Kombinationen bestehend aus den oben genannten ACE-Hemmern und den optischen Enantiomere der alpha-Liponsäure von 5—50 mg Captopril vorzugsweise 5—25 mg und 10—600 mg der Enantiomere verabreicht werden.

Die maximale Tagesdosis für die kardio-zytoprotektive und antihypertensive Wirkung soll für das Racemat oder die R- oder S-alpha-Liponsäure 1,2 g und für Captopril 50 mg nicht überschreiten.

Die maximale Tagesdosis für die kardioprotektive Wirkung soll beispielsweise für die Kombination von ACE-Hemmer Ramipril mit den R- oder S-Enantiomeren der alpha-Liponsäure für Ramipril oral 10 mg und für die Enantiomere 1,2 g nicht überschreiten.

Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 3, insbesondere 1–2 Teildosen pro Tag eingesetzt werden. Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1- bis 3 mal täglich bevorzugt.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die optischen Enantiomere der alpha-Liponsäure und die in der Kombination enthaltenen organischen Nitrate, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern oder Oxyfedrin vorzugsweise in Form eines Salzes eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können auch für die Behandlung von Tieren eingesetzt werden.

Für die Behandlung von Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Nephropathie, Arteriosklerose bei Pferden und Vieh liegt beispielsweise die orale Einzeldosis im allgemeinen in der Kombination für die Wirkstoffe A zwischen 2 mg/kg und 100 mg/kg Körpergewicht und für die ACE-Hemmer zwischen 0.01 und 1 mg/kg Körpergewicht.

Die parenterale Dosis in der Kombination enthält etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht der Wirkstoffe A und ungefähr zwischen 0,005 und 1 mg/kg Körpergewicht eines ACE-Hemmers.

Alle vorstehend angegebenen Dosierungen des Wirkstoffes A und der organischen Nitrate, Calcium-Antagonisten oder ACE-Hemmern beziehen sich nicht auf die pharmazeutisch verwendbaren Salze. Falls diese in Form eines Salzes verwendet werden, sind die angegebenen Dosierungen/Dosierungsbereiche infolge des höheren Mol-Gewichtes entsprechend zu erhöhen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Kombinationen in Kombination mit organischen Nitraten können insbesondere zur Therapie und Behandlung der Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, zur Behandlung des subakuten und akuten kardialen Lungenödems, der pulmonalen Hypertension und der Organisches Nitrattoleranz eingesetzt werden.

Als Indikationen für die Kombinationspräparate mit einem Calcium-Antagonisten kommen beispielsweise in Betracht:

Diabetes mellitus, degenerative Erkrankungen des ZNS, akute ischämische Zustände, Myokardinfarkt, Nervendegeneration (neurodegenerative Prozesse) cerebrale Neuropathien, Morbus Alzheimer, Koronarinsuffizienz, Angina pectoris, Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit Tachyarrhythmie, Tachykardie Rhythmusstörungen, wie paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie Raynaud-Syndrom, Therapie des Herzinfarktes, Hypertonie, hypertone Krise, Prophylaxe und Therapie ischämischer neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen.

Die pharmazeutischen Kombinationen mit ACE-Hemmern können insbesondere für die Behandlung von Hypertonie, hypertone Krise, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Nephropathie, zerebrovasculäre Zwischenfälle, Nephropathie, Kardiomyopathie und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die pharmazeutischen Kombinationspräparate mit Oxyfedrin können zur Vorbeugung und Behandlung der Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, zur Behandlung der Koronarinsuffizienz, partiellen AV-Überleitungsstörungen, Folgezustände des Myokardinfarktes und autonome kardiale Neuropathie eingesetzt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate erfolgt in bekannter Weise, wobei üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffe verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen bzw. angegeben sind:

Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39;

Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff.,

H. v. Gzetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff.

Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Die pharmazeutische und galenische Handhabung der organischen Nitrate, wie Glyceroltri-Nitrat, Isosorbitdi-Nitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat und der R- bzw. S-alpha-Liponsäure erfolgt nach den üblichen Standardmethoden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

In 250 ml wäßriges Isosorbitdi-Nitrat oder in 200 ml 5-Isosorbitmono-Nitrat werden 200 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure oder/und Hilfs- bzw. Trägerstoffe durch Rühren oder Homogenisieren (z. B. mittels üblicher Mischgeräte) gut vermischt (klare Lösung), wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, vorzugsweise 20 bis 40°C gearbeitet wird.

Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchsücker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummiarabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind, zum Beispiel Methyloxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat) Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnußöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxygruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride) pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole (Molekulargewichtsbereich zum Beispiel 300 bis 1500) sowie Derivate hiervon, Polyethylen-

oxid, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10—18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch verestert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykolether mit C1—C12-Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe, die den Zerfall bewirken — sogenannte Sprengmittel — in Frage, wie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden. Als solche kommen beispielsweise in Frage: Polymerisate sowie Copolymerisate der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder deren Ester; Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit RL); Polyvinylacetat; Fette, Öle, Wachse, Fettalkohole; Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Cellulose-acetatphthalat Stärke-acetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat; Carboxymethylcellulose; Methylcellulosephthalat, Methylcellulosesuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulose-phthal-säurehalbester; Zein; Ethylcellulose sowie Ethylcellulosesuccinat; Schellack, Gluten; Ethylcarboxyethylcellulose; Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer; Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer; Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate; 2-Ethyl-hexyl-acrylatmaleinsäureanhydrid; Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer; Glutaminsäure/Glutaminsäureester Copolymer, Carboxymethylethylcelluloseglycerinmono-octanoat, Celluloseacetatsuccinat und Polyarginin.

Als Plastifizierungsmittel für Hüllstoffe können in Frage kommen: Citronen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl, Tributyl, Triethylcitrat), Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat, triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöl), Phthalsäureester (Dibutyl, Diamyl, Diethyl, Dimethyl, Dipropyl-phthalat), Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalyl-glycolat, Butylphthalylethylglycolat und Butylglycolat; Alkohole (Propylenglykol, Polyethylenglykol verschiedener Kettenlängen), Adipate (Diethyl-adipat, Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-adipat); Benzophenon; Diethyl- und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat; Diethylglycoldipropionat; Ethylenglycoldiacetat, -dibutyrat, -dipropionat; Tributylphosphat, Tributyrin, Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate wie Polysorbat 80) und Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins), Öle (zum Beispiel Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl, Mandelöl, Sonnenblumen-öl, Sojabohnenöl, Ricinusöl), Paraffine, Dimethylsulfoxid, Triglyceride und ähnliche.

Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: Wasser, 1,3-Butandiol, Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole in Mischung mit Wasser, Glycerol, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch gehärtete Öle einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden.

Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantriöleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Traganth, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, -linolierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)imidazolidon-(2).

Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von Hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen, die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxyd pro 1 Mol Glycerid).

Beispiele für Oleotri-glyceride sind Olivenöl, Erdnußöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl.

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Als Komplexbildner kommen beispielsweise in Frage:

Chelatbildner wie Ethylendiamino-tetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Diethylentriaminpentaessigsäure sowie deren Salze. Weiterhin kommen als Komplexbildner auch solche in Frage, die die Wirkstoffe B in Kombination mit beispielsweise der R- oder S-alpha-Liponsäure in einem Hohlraum einschließen. Beispiele hierfür sind Harnstoff, Thioharnstoff, Cyclodextrine, Amylose. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Basen oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 6 bis 9 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach basischer (bis pH 8) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocopherole sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure Ethylendiaminotetra-essigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Antioxydantien erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel

Niederalkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid, Chlorhexidin und Formalinderivate in Betracht.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Tabletten mit 50 mg S- bzw. R-alpha-Liponsäure und 8 mg Oxyfedrin

250 g S-alpha-Liponsäure und 40 g Oxyfedrin werden mit 760 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/Colorcon), 682,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 400,0 mg verpreßt.

Eine Tablette enthält 50 mg S-alpha-Liponsäure und 8 mg Oxyfedrin.

In gleicher Weise können Tabletten mit 50 g R-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt 250 g S-alpha-Liponsäure die gleiche Menge R-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaft-permeablen Filmüberzug versehen werden.

Beispiel 2

Kapseln mit 250 mg mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 0,8 mg Glyceroltrinitrat

250 g R-alpha-Liponsäure werden mit 8 g Glyceroltrinitrat vermischt.

Anschließend werden 1095,2 g Miglyol®-Neutralöl und 42 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben.

Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden.

Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 250 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 0,8 mg Glyceroltrinitrat.

Beispiel 3

Suppositorien mit 50 mg Dihydroliponsäure oder mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 30 mg Nimodipin

5 g Ascorbylpalmitat und 5 g Oxyxyn LM (E. Merck, Darmstadt) werden in 192 g geschmolzenem Hartfett suspendiert. Anschließend werden 3 g Nimodipin und 5 g Dihydroliponsäure zugemischt und die Mischung nach Homogenisierung in Hohlzellen zu 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt. Vor dem Verschließen werden die Hohlzellen mit Stickstoff begast.

Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von

$C_{10}H_{20}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$

Oxyxyn LM ist ein handelsüblicher Zusatzstoff für Fette und fetthaltige Lebensmittel. Er stellt eine hellbraune, wachsartige Masse dar, die beim Erwärmen auf 55°C zu einer klaren braunen Flüssigkeit schmilzt und enthält Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Citronensäure und Lecithin.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,1 g enthält 50 mg Dihydroliponsäure und 30 mg Nimodipin.

In gleicher Weise können Suppositorien mit R- oder S-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt Dihydroliponsäure die gleiche Menge entweder R- oder S-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Beispiel 4

Kapseln mit 200 mg Dihydroliponsäure oder mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 30 mg Nimodipin

200 g R-alpha-Liponsäure werden mit 30 g Nimodipin vermischt.

Anschließend werden 1065 g Miglyol®-Neutralöl und 100 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben. Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 200 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 30 mg Nimodipin.

Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden.

In gleicher Weise können Kapseln mit Dihydroliponsäure oder mit S-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt R-alpha-Liponsäure die gleiche Menge entweder Dihydroliponsäure oder S-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Beispiel 5

Ampullen mit 250 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 30 mg Calcium-Antagonisten Nimodipin in 10 ml

250 g R-alpha-Liponsäure werden zusammen mit 352,3 g Trometamol (2-Amino(hydroxymethyl)-1,3-propan-diol) in einer Mischung aus 8 Liter Wasser für Injektionszwecke und 200 g 1,2-Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschließend werden 30 g Calcium-Antagonist Nimodipin in diesem Ansatz gelöst. Die Lösung wird mit

Wasser für Injektionszwecke auf 10 Liter aufgefüllt und anschließend durch ein Membranfilter der Porenweite 0,2 µm mit Glasfaservorfilter filtriert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen zu 10 ml in sterilisierte 10 ml-Ampullen abgefüllt.

Eine Ampulle enthält in 10 ml Injektionslösung 250 mg R-alpha-Liponsäure als Trometamolsalz und 30 mg Calcium-Antagonisten Nimodipin.

In gleicher Weise können Ampullen mit S-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt R-alpha-Liponsäure die gleiche Menge S-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Beispiel 6

Tabletten mit 50 mg S- bzw. R-alpha-Liponsäure und 30 mg Calcium-Antagonisten Nimodipin

250 g S-alpha-Liponsäure und 150 g Calcium-Antagonisten Nimodipin werden mit 650 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/Colorcon), 682,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 400,0 mg verpreßt.

Eine Tablette enthält 50 mg S-alpha-Liponsäure und 30 mg Calcium-Antagonisten Nimodipin.

In gleicher Weise können Tabletten mit 50 mg R-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt 150 g S-alpha-Liponsäure die gleiche Menge R-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Gegebenenfalls können Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen Filmüberzug versehen werden.

Beispiel 7

Kapseln mit 250 mg mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 10 mg Captopril

250 g R-alpha-Liponsäure werden mit 10 g Captopril vermischt.

Anschließend werden 1050 g Miglyol®-Neutralöl und 85 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben.

Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelkettigen Triglyceriden.

Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 250 mg R- bzw. S-alpha-Liponsäure und 10 mg Captopril.

Beispiel 8

Tabletten mit 50 mg S- bzw. R-alpha-Liponsäure und 1,25 mg Ramipril

250 g S-alpha-Liponsäure und 6,25 g Ramipril werden mit 792,5 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/Colorcon), 682,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 400,0 mg verpreßt.

Eine Tablette enthält 50 mg S-alpha-Liponsäure und 1,25 mg Ramipril.

In gleicher Weise können Tabletten mit 50 g R-alpha-Liponsäure hergestellt werden, wenn statt 250 g S-alpha-Liponsäure die gleiche Menge R-alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen Filmüberzug versehen werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Kombinationspräparate **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoff A eine alpha-Liponsäure oder deren Metaboliten und mindestens ein organisches Nitrat, einen Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin enthalten.
2. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie als Wirkstoff A alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure und deren oxidierten oder reduzierten R- oder S-Enantiomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure, wie 6,8-Bisnorliponsäure, Tetranorliponsäure, enthalten.
3. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mindestens ein organisches Nitrat, wie Glyceroltrinitrat, Isosorbitdinitrat oder 5-Isosorbitmono-Nitrat enthalten.
4. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mindestens einen Calcium-Antagonisten vom Typ Verapamil, Nifedipin, Nimodipin, Felodipin, Isradipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Nicardipin, Nivaldipin oder Diltiazem enthalten.
5. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mindestens einen ACE-Hemmer vom Typ des Captopril, Lisinopril, Perindopril-tert-Butylamin, Ramipril oder Enalaprilhydrogenmaleat enthalten.
6. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Oxyfedrin enthalten.
7. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1 bis 3 **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Dosiseinheit der Kombination auf 1 bis 1000 Gewichtsteile des Wirkstoffes A 0,1 bis 40 Gewichtsteile eines organischen Nitrates kommen.
8. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1 bis 3 **dadurch gekennzeichnet**, daß die

- Kombinationen 5—1200 mg, vorzugsweise 10—800 mg des Wirkstoffes A und 0,1—40 mg, vorzugsweise 0,8—20 mg eines organischen Nitrates enthalten.
9. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Kombinationen 1—1200 mg, vorzugsweise 2—800 mg des Wirkstoffes A und 0,1—40 mg, vorzugsweise 0,8—20 mg eines organischen Nitrates enthalten. 5
10. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 4 dadurch gekennzeichnet, daß in der Dosiseinheit der Kombination auf 1 bis 1000 Gewichtsteile des Wirkstoffes A 1 bis 120 Gewichtsteile eines Calcium-Antagonisten kommen. 10
11. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombinationen 5—6000 mg, vorzugsweise 10—3000 mg des Wirkstoffes A und 5—120 mg eines Calcium-Antagonisten enthalten. 15
12. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Kombinationen 2—1000 mg, vorzugsweise 2—800 mg des Wirkstoffes A und 5—120 mg eines Calcium-Antagonisten enthalten. 20
13. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß in der Dosiseinheit der Kombination auf 1 bis 1000 Gewichtsteile der Wirkstoffe A 1 bis 20 Gewichtsteile der ACE-Hemmer kommen. 25
14. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß die Kombinationen 5—6000 mg, vorzugsweise 10—3000 mg des Wirkstoffes A und 1—20 mg eines ACE-Hemmers enthalten. 30
15. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 5 dadurch gekennzeichnet, daß die Kombinationen 2—3000 mg, vorzugsweise 2—1000 mg des Wirkstoffes A und 1—20 mg eines ACE-Hemmer enthalten. 35
16. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß in der Dosiseinheit der Kombination auf 1 bis 1000 Gewichtsteile des Wirkstoffes A 0,1 bis 40 Gewichtsteile des Oxyfedrin kommen. 40
17. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination 5—1200 mg, vorzugsweise 10—800 mg des Wirkstoffes A und 4—48 mg des Oxyfedrin enthält. 45
18. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1, 2 und 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Kombination 2—1200 mg, vorzugsweise 2—800 mg des Wirkstoffes A und 0,1—40 mg oder insbesondere 4—48 mg des Oxyfedrins enthält. 50
19. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie erforderlichenfalls zusätzlich pharmazeutische Träger- und Hilfsstoffe und/oder weitere Zusatzstoffe enthalten. 55
20. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Ansprüchen 1 und 19 dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Aerosolen, Salben, Cremes, Pflaster, Suspension oder Lösung verabreicht werden. 60
21. Verwendung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten des Anspruch 3 zur Therapie und Behandlung der Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, zur Behandlung des subakuten und akuten kardialen Lungenödems, der pulmonalen Hypertension und der organischen Nitrattoleranz. 65
22. Verwendung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 in Kombination mit Calcium-Antagonisten des Anspruch 4 zur Therapie von Diabetes mellitus, Nervendegeneration (neurodegenerative Prozesse) cerebrale Neuropathien, Morbus Alzheimer, Koronarinsuffizienz, Angina pectoris, Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit Tachyarrhythmie, tachykarde Rhythmusstörungen, wie paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie Raynaud-Syndrom, Therapie des Herzinfarktes, Hypertonie, hypertone Krise, Prophylaxe und Therapie ischämischer neurologischer Defizite infolge zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen. 70
23. Verwendung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 in Kombination mit ACE-Hemmern des Anspruch 5 zur Behandlung von essentieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Hypertonie, hypertensive Kardiomyopathie, Myokardinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II Nephropathie, Arteriosklerose, Nephropathie und zerebrovasculäre Zwischenfälle. 75
24. Verwendung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 in Kombination mit Oxyfedrin zur Vorbeugung und Behandlung der Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, Folgezustände nach Myokardinfarkt, partiellen AV-Überleitungsstörungen. 80
25. Verfahren zur Herstellung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff A und mindestens ein organisches Nitrat, Calcium-Antagonist, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin oder deren pharmazeutisch verwendbare Salze mit pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen und/oder weiteren Zusatzstoffen bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise 20 bis 80°C, vermischt oder homogenisiert und die so erhaltene Mischung in Hohlzellen entsprechender Größe oder in Kapseln abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden. 85
26. Verfahren zur Herstellung der Kombinationspräparate nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe A und mindestens ein organisches Nitrat, Calcium-Antagonist, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon aufgelöst, und die so erhaltenen Lösungen und Suspensionen abgefüllt werden. 90

27. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe A und mindestens ein organisches Nitrat, Calcium-Antagonist, ACE-Hemmer oder Oxyfedrin in gleichartigen Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.

28. Pharmazeutische Kombinationspräparate nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe A und B in unterschiedlichen Arzneiformen zur zeitlich gemeinsamen Verabreichung vorliegen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65